



TITLE:

細胞競合を駆動する細胞表面リガ ンドSas及びその受容体PTP10Dの 同定とがん制御における役割(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

山本, 真寿

CITATION:

山本, 真寿. 細胞競合を駆動する細胞表面リガンドSas及びその受容体PTP10Dの同定とがん制御における役割. 京都大学, 2017, 博士(生命科学)

ISSUE DATE:

2017-03-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k20532>

RIGHT:

許諾条件により本文は2018-03-22に公開; 出版6ヶ月後から著者版を公開可

(続紙 1)

| | | | |
|---|---|----|-------|
| 京都大学 | 博士（生命科学） | 氏名 | 山本 真寿 |
| 論文題目 | 細胞競合を駆動する細胞表面リガンドSas及びその受容体PTP10Dの同定とがん制御における役割 | | |
| <p>（論文内容の要旨）</p> <p>がんの多くは上皮に由来しており、がん細胞に広く見られる特徴として上皮細胞の頂底軸（apical-basal）極性の崩壊が知られている。実際に、ショウジョウバエ上皮においても、進化的に保存された極性遺伝子 <i>scribble (scrib)</i> や <i>discs large (dlg)</i> に変異が生じると、それら極性崩壊細胞は過剰に増殖して腫瘍を形成する。興味深いことに、これら極性崩壊細胞は正常な上皮細胞に周囲を囲まれると細胞競合の敗者となり、組織から積極的に排除される。このことは、正常な上皮組織には細胞競合を介したがん抑制機構が内在的に備わっていることを示唆している。しかしながら、正常細胞（勝者）が極性崩壊細胞（敗者）をいかに認識するのか、その分子機構は不明であった。</p> <p>本論文では、正常細胞が極性崩壊細胞を認識・排除する機構を明らかにするため、大規模なショウジョウバエ遺伝学的スクリーニングを行い、正常細胞側で極性崩壊細胞の認識・排除に機能する細胞表面リガンドタンパク質 Sas を同定した。さらに、<i>in vivo</i> RNAi スクリーニングにより、極性崩壊細胞側で機能する細胞表面上の Sas 受容体として、受容体型チロシンホスファターゼ PTP10D を同定した。さらに、Sas と PTP10D の動作機序および下流のシグナル伝達経路の解析を行った結果、Sas と PTP10D は通常は上皮細胞の apical 表面に局在するが、極性崩壊細胞が出現すると正常細胞と極性崩壊細胞の境界面へ強く局在を変化させることがわかった。そして、この境界面において正常細胞側の Sas によりトランス活性化された PTP10D が、極性崩壊細胞において EGFR-Ras シグナルを抑制し、その結果 JNK シグナルが細胞死誘導に利用されることが示された。さらに、PTP10D を欠損した極性崩壊細胞では、EGFR-Ras シグナルの抑制が起こらないために Ras シグナル活性が上昇し、これが本来は細胞死誘導的に働く JNK シグナルと協調することで細胞内 F-actin の集積を介して Hippo 経路を不活化し、細胞死の抑制と細胞増殖の亢進による腫瘍形成が引き起こされることが示された。</p> <p>以上の結果から、SasおよびPTP10Dはショウジョウバエ上皮において、がん原性の極性崩壊細胞を排除する細胞競合を駆動する分子であることが示された。</p> | | | |

(論文審査の結果の要旨)

上皮細胞のapico-basal極性の崩壊とがんの進展とが正の相関を示すことはよく知られており、実際に様々な実験系において極性が崩壊した上皮細胞は過剰な増殖能を獲得する。ショウジョウバエにおいても同様に、apico-basal極性が崩壊した*scribble (scrib)*変異体の上皮組織は過剰に増殖して腫瘍を形成する。ところが、*scrib*変異細胞が正常細胞に囲まれた状況下では*scrib*変異細胞は過剰増殖せず、むしろ細胞死を起こして組織から積極的に排除される。このような状況依存的な細胞間相互作用を介した細胞排除現象は「細胞競合」現象として最近注目されている。ここ10年ほどの研究により、正常細胞に囲まれた*scrib*変異細胞はTNF-JNK経路を活性化して細胞死を起こすことがわかってきたが、正常細胞と*scrib*変異細胞がどのような相互作用をすることでJNK依存的細胞死が起こるのか、その最上流メカニズムは謎のままであった。

本論文では、大規模なショウジョウバエ遺伝学的スクリーニングにより、*scrib*変異細胞の排除に必要な正常細胞側の遺伝子が探索され、細胞表面リガンド分子Sasが同定された。さらに、*in vivo* RNAiスクリーニングにより、この細胞競合現象においてSasの受容体として機能する受容体型チロシンホスファターゼPTP10Dが同定された。さらなる解析により、*scrib*変異細胞と正常細胞の境界面において、SasおよびPTP10Dがそれぞれの細胞のラテラル膜に局在変化し、*scrib*変異細胞内でPTP10Dシグナルが活性化することが示された。また、PTP10Dシグナルは*scrib*変異細胞のEGFRを直接不活化することで*scrib*変異細胞の排除に寄与することが示された。すなわち、通常*scrib*変異細胞内ではTNF-JNKシグナルとEGFR-Rasシグナルの両方が活性化しており、この2つのシグナルの同時活性化は細胞内のF-アクチンの集積を介してHippo経路を抑制することで過剰な細胞増殖を引き起こすが、隣接する正常細胞のSasにより活性化したPTP10DシグナルがEGFR-Rasシグナルを抑制するため、TNF-JNKシグナル活性による細胞排除が引き起こされることが示された。

本論文は、細胞競合を司る最上流メカニズムを担う細胞表面リガンド-受容体を初めて明らかにしたものであり、本研究領域のみならず生命科学の理解・発展に寄与する重要な発見を示すものである。また、学位論文は論理的かつ一貫性を持って記述されている。以上の理由から、本論文は博士（生命科学）の学位論文として価値あるものである。平成29年1月30日、論文内容とそれに関連した口頭試問を行った結果、合格と認めた。

論文内容の要旨及び審査の結果の要旨は、本学学術情報リポジトリに掲載し、公表とする。特許申請、雑誌掲載等の関係により、学位授与後即日公表することに支障がある場合は、以下に公表可能とする日付を記入すること。(ただし、学位規則第8条の規定により、猶予期間は学位授与日から3ヶ月以内を記入すること。)

要旨公開可能日： 年 月 日